

JP-0/08253

PL17JP0708253

日本国特許庁

22.11.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 19 JAN 2001

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

EU

出願年月日

Date of Application:

1999年11月24日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第332572号

出願人

Applicant (s):

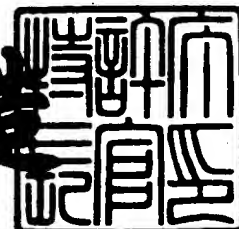
科学技術振興事業団

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 1月 5日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3108461

【書類名】 特許願

【整理番号】 NP99457-YS

【提出日】 平成11年11月24日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07H 21/00  
C07K 14/00

【発明の名称】 WWドメインを有するヒト核蛋白質とそれをコード  
する cDNA

【請求項の数】 7

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市若松 3-46-50

【氏名】 加藤 誠志

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市上鶴間 2759-2

【氏名】 小室 晃彦

【発明者】

【住所又は居所】 石川県金沢市涌波 2-7-10  
涌波宿舎D-8

【氏名】 広瀬 豊

【特許出願人】

【識別番号】 396020800

【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代理人】

【識別番号】 100093230

【弁理士】

【氏名又は名称】 西澤 利夫

【電話番号】 03-5454-7191

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009911

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 WWドメインを有するヒト核蛋白質とそれをコードする cDNA

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 配列番号 1 のアミノ酸配列を含むヒト核蛋白質。

【請求項 2】 請求項 1 の蛋白質をコードする DNA 断片。

【請求項 3】 請求項 1 の蛋白質をコードするヒト cDNA であって、配列番号 2 の塩基配列を含む DNA 断片。

【請求項 4】 配列番号 2 の塩基配列からなる、請求項 3 の DNA 断片。

【請求項 5】 請求項 2 から 4 のいずれかの DNA 断片をインビトロ翻訳あるいは宿主細胞内で発現しうる発現ベクター。

【請求項 6】 請求項 5 の発現ベクターによる形質転換体であって、請求項 1 のヒト核蛋白質を生産しうる形質転換細胞。

【請求項 7】 請求項 1 のヒト核蛋白質に対する抗体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は、ヒト細胞の核に存在し、WWドメインを有する新規蛋白質と、この蛋白質をコードしている cDNA およびこの蛋白質に対する抗体に関するものである。この発明の蛋白質および抗体は、各種疾患の診断および治療に有用であり、この発明のヒト cDNA は、遺伝子診断用プローブや遺伝子治療用遺伝子源として有用である。また、cDNA はこの発明の蛋白質を大量生産するための遺伝子源として用いることが出来る。

【0002】

【従来技術】

核蛋白質とは、細胞核の中で機能している蛋白質の総称である。核内には生物の設計図であるゲノム DNA が存在しており、核蛋白質はこれらのゲノム DNA の複製、転写調節などに関与している。核蛋白質の中で機能が明らかにされている代表的なものは、転写因子、スプライシング因子、核内レセプター、細胞周期

調節因子、癌抑制因子などがある。これらの因子は、発生・分化などの生命現象のみならず、癌等の疾患とも密接に関係している（村松正寛編、NEW メディカルサイエンス、「転写のしくみと疾患」）。したがって、これらの核蛋白質は、特定遺伝子の転写・翻訳を調節する低分子医薬品を開発するためのターゲット蛋白質としての可能性を秘めており、できるだけ多くの核蛋白質を得ることが望まれている。

#### 【0003】

WWドメインとはSH2、SH3、PH、PTBドメインと類似した蛋白質-蛋白質相互作用モチーフの新しいファミリーである。このドメインは、2個の保存されたトリプトファンを持つ約40アミノ酸残基からなり、SH3ドメインと同様にプロリンリッチなアミノ酸配列に結合することが知られている(H. I. Chen and M. Sudol. (1995) Proc. Natl. Sci. 92, 7819-7823)。WWドメインとそのリガンドが結合したもののX線結晶解析の結果、立体構造はSH3と異なることが判明している(M. J. Macias et al. (1996) Nature, 382, 646-649)。他のプロテインモチーフと同様に細胞骨格系(P. Bork and M. Sudol (1994) TIBS, 19, 531-533)、情報伝達系に関与する蛋白質(H. I. Chen and M. Sudol. (1995) Proc. Natl. Sci. 92, 7819-7823)、蛋白分解系のユビキチン-プロテインリガーゼ(O. Staub et al. (1996) EMBO J. 15, 2371-2380)、転写活性化因子(P. Bork and M. Sudol (1994) TIBS, 19, 531-533)などに含まれており、細胞内情報伝達系において重要な役割を果たしていると考えられている。

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

この出願は、ヒト細胞の核に存在する新規蛋白質、この蛋白質をコードするcDNAおよびこのヒト核蛋白質に対する抗体を提供することを課題としている。

#### 【0005】

##### 【課題を解決するための手段】

この出願は、前記の課題を解決するものとして、以下(1)～(7)の発明を提供する。

(1) 配列番号1のアミノ酸配列を含むヒト核蛋白質。

- (2) 発明(1)の蛋白質をコードするDNA断片。
- (3) 発明(1)の蛋白質をコードするヒトcDNAであって、配列番号2の塩基配列を含むDNA断片。
- (4) 配列番号2の塩基配列からなる、発明(3)のDNA断片。
- (5) 発明(2)から(4)のいずれかのDNA断片をインビトロ翻訳あるいは宿主細胞内で発現しうる発現ベクター。
- (6) 発明(5)の発現ベクターによる形質転換体であって、発明(1)のヒト核蛋白質を生産しうる形質転換細胞。
- (7) 発明(1)のヒト核蛋白質に対する抗体。

【0006】

【発明の実施の形態】

この出願の前記発明(1)の蛋白質は、ヒトの臓器、細胞株などから単離する方法、配列番号1のアミノ酸配列に基づき化学合成によってペプチドを調製する方法、あるいは配列番号1のアミノ酸配列をコードするDNAを用いて組換えDNA技術で生産する方法などにより取得することができるが、組換えDNA技術で取得する方法が好ましく用いられる。例えば、発明(3)または(4)のcDNAを有するベクターからインビトロ転写によってRNAを調製し、これを鋳型としてインビトロ翻訳を行なうことによりインビトロで蛋白質を発現できる。また翻訳領域を公知の方法により適当な発現ベクターに組換えれば、大腸菌、枯草菌等の原核細胞や、酵母、昆虫細胞、哺乳動物細胞等の真核細胞で、cDNAがコードしている蛋白質を大量に発現させることができる。

【0007】

発明(1)の蛋白質をインビトロ翻訳でDNAを発現させて生産させる場合には、このcDNAの翻訳領域を、RNAポリメラーゼプロモーターを有するベクターに組換え(発明(5))、プロモーターに対応するRNAポリメラーゼを含む、ウサギ網状赤血球溶解物や小麦胚芽抽出物などのインビトロ翻訳系に添加すれば、発明(1)の蛋白質をインビトロで生産することができる。RNAポリメラーゼ

プロモーターとしては、T7、T3、SP6などが例示できる。これらのRNA

ポリメラーゼプロモーターを含むベクターとしては、pKA1、pCDM8、p

T3/T7 18、pT7/3 19、pBluescript IIなどが例示できる。

【0008】

発明(1)の蛋白質を、大腸菌などの微生物でDNAを発現させて生産させる場合には、微生物中で複製可能なオリジン、プロモーター、リボソーム結合部位、cDNAクローニング部位、ターミネーター等を有する発現ベクターに、発明(3)のcDNAの翻訳領域を組換えた発現ベクター(発明(5))を作成し、この発現ベクターで宿主細胞を形質転換したのち、得られた形質転換体(発明(6))を培養すれば、このcDNAがコードしている蛋白質を微生物内で大量生産することができる。この際、任意の翻訳領域の前後に開始コドンと停止コドンを付加して発現させれば、任意の領域を含む蛋白質断片を得ることができる。あるいは、他の蛋白質との融合蛋白質として発現させることもできる。この融合蛋白質を適当なプロテアーゼで切断することによってこのcDNAがコードする蛋白質部分のみを取得することもできる。大腸菌用発現ベクターとしては、pUC系、pBluescript II、pET発現システム、pGEX発現システムなどが例示できる。

【0009】

発明(1)の蛋白質を、真核細胞でDNAを発現させて生産させる場合には、発明(3)のcDNAの翻訳領域を、プロモーター、スプライシング領域、ポリ(A)付加部位等を有する真核細胞用発現ベクターに組換え(発明(5))、真核細胞内に導入すれば(発明(6))、発明(1)の蛋白質を真核細胞内で生産することができる。発現ベクターとしては、pKA1、pCDM8、pSVK3、pMSG、pSVL、pBK-CMV、pBK-RSV、EBVベクター、pRS、pYES2などが例示できる。また、pIND/V5-His、pFLAG-CMV-2、pEGFP-N1、pEGFP-C1などを発現ベクターとして用いれば、Hisタグ、FLAGタグ、GFPなど各種タグを付加した融合蛋白質として発現させることもできる。真核細胞としては、サル腎臓細胞COS7、チャイニーズハムスター卵巣細胞CHOなどの哺乳動物培養細胞、出芽酵母、分裂酵母、カイコ細胞、アフリカツメガエル卵細胞などが一般に用いられるが、発明(1)の蛋白質を発現できるものであれば、いかなる真核細胞でもよい。発現ベクターを真核細胞に導入するには、電気穿孔法、リン酸カルシウム法、リポソーム法、DEAE

デキストラン法など公知の方法を用いることができる。

【0010】

発明(1)の蛋白質を原核細胞や真核細胞で発現させたのち、培養物から目的蛋白質を単離精製するためには、公知の分離操作を組み合わせで行うことができる。例えば、尿素などの変性剤や界面活性剤による処理、超音波処理、酵素消化、塩析や溶媒沈殿法、透析、遠心分離、限外濾過、ゲル濾過、SDS-PAGE、等電点電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィーなどが挙げられる。

【0011】

発明(1)の蛋白質には、配列番号1で表されるアミノ酸配列のいかなる部分アミノ酸配列を含むペプチド断片(5アミノ酸残基以上)も含まれる。これらのペプチド断片は抗体を作製するための抗原として用いることができる。また、発明(1)の蛋白質には、他の任意の蛋白質との融合蛋白質も含まれる。例えば、実施例に挙げたグルタチン-S-トランスフェラーゼ(GST)や緑色蛍光蛋白質(GFP)との融合蛋白質などが例示できる。

【0012】

発明(2)のDNA断片には、上記蛋白質をコードするすべてのDNAが含まれる。このDNAは、化学合成による方法、cDNAクローニングによる方法などを用いて取得することができる。

【0013】

発明(3)および(4)のDNA断片(cDNA)は、例えばヒト細胞由来cDNAライブラリーからクローン化することができる。cDNAはヒト細胞から抽出したポリ(A)<sup>+</sup>RNAを鋳型として合成する。ヒト細胞としては、人体から手術などによって摘出されたものでも培養細胞でも良い。cDNAは、岡山-Berg法(Okayama, H. and Berg, P., (1982) Mol. Cell Biol. 2, 161-170)、Gubler-Hoffman法(Gubler, U. and Hoffman, (1983) J. Gene 25, 263-269)などいかなる方法を用いて合成してもよいが、完全長クローンを効率的に得るためには、実施例にあげたようなキャッピング法(Kato, S. et al. (1994) Gene, 150, 243-2



50) を用いることが望ましい。

【0014】

発明(3)のcDNAは、配列番号2で表される塩基配列を含むことを特徴とするものであり、例えば、配列番号3で表されるものは、2669bpからなる塩基配列を有し、2115bpのオープンリーディングフレーム(ORF)を有していた。このORFは、704アミノ酸残基からなる蛋白質をコードしていた。発明(3)または(4)のcDNAを大腸菌や動物培養細胞内で発現させると、約80kDaの蛋白質が得られた。この蛋白質はRNAポリメラーゼIIのC末端ドメインと結合することから、転写制御に関与していると考えられる。

【0015】

発明(1)の蛋白質は、どの組織でも発現しているので、配列番号2あるいは配列番号3に記載のcDNAの塩基配列に基づいて合成したオリゴヌクレオチドプローブを用いて、ヒト細胞から作製したヒトcDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、発明(3)または(4)のcDNAと同一のクローンを容易に得ることができる。あるいは、これらのオリゴヌクレオチドをプライマーとして、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を用いて、目的cDNAを合成することもできる。

【0016】

一般にヒト遺伝子は個体差による多型が頻繁に認められる。従って配列番号2あるいは配列番号3において、1または複数個のヌクレオチドの付加、欠失および/または他のヌクレオチドによる置換がなされているcDNAも発明(3)および(4)の範疇にはいる。

【0017】

同様に、これらの変更によって生じる、1または複数個のアミノ酸の付加、欠失および/または他のアミノ酸による置換がなされている蛋白質も、配列番号1で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の活性を有する限り、発明(1)の範疇に入る。

【0018】

発明(3)または(4)のcDNAには、配列番号2あるいは3で表される塩基配列

のいかなる部分塩基配列を含む cDNA 断片 (10bp 以上) も含まれる。また、センス鎖およびアンチセンス鎖からなる DNA 断片もこの範疇にはいる。これらの DNA 断片は遺伝子診断用のプローブとして用いることができる。

#### 【0019】

発明(7)の抗体は、発明(1)の蛋白質を抗原として用いて動物を免疫した後、血清から得ることが出来る。抗原としては配列番号 1 のアミノ酸配列に基づき化学合成したペプチドや、真核細胞や原核細胞で発現させた蛋白質を用いることが出来る。あるいは、上記の真核細胞用発現ベクターを注射や遺伝子銃によって、動物の筋肉や皮膚に導入した後、血清を採取することによって作製することができる (例えば、特開平 7-313187 号公報の発明)。動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ニワトリなどが用いられる。免疫した動物の脾臓から採取した B 細胞をミエローマと融合させてハイブリドーマを作製すれば、発明(1)の蛋白質に対するモノクローナル抗体を産生することができる。

#### 【0020】

##### 【実施例】

次に実施例を示してこの出願の発明をさらに詳細かつ具体的に説明するが、この出願の発明はこれらの例に限定されるものではない。なお、DNA の組換えに関する基本的な操作および酵素反応は、文献 ("Molecular Cloning. A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) に従った。制限酵素および各種修飾酵素は特に記載の無い場合宝酒造社製のものを用いた。各酵素反応の緩衝液組成、並びに反応条件は付属の説明書に従った。cDNA 合成は文献 (Kato, S. et al. (1994) Gene, 150, 243-250) に従った。

##### (1) cDNA クローニング

ヒト完全長 cDNA ライブラリー (WO 97/03190 記載) から選択した cDNA クローンの大規模塩基配列決定の結果、クローン HP 03494 を得た。このクローンは、291bp の 5' 非翻訳領域、2115bp の ORF、263bp の 3' 非翻訳領域からなる構造を有していた (配列番号 3)。ORF は 704 アミノ酸残基からなる蛋白質をコードしていた。

#### 【0021】

この蛋白質のアミノ酸配列（配列番号1）を用いてプロテインデータベースを検索したが、類似性を有する既知蛋白質はなかった。また、このcDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセシオン番号A1758365）が存在したが、部分配列なのでこの発明の蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

【0022】

モチーフ配列検索を行ったところ、表1に示したように、43番目から78番目までの領域が、WWドメインと類似性を有していた。49番目と72番目のトリプトファン、75番目のプロリンが、これまで知られている全てのWWドメインに保存されているアミノ酸残基である。

【0023】

【表1】

蛋白質	位置	アミノ酸配列	登録番号
保存配列		-----W-----G--YY-N-----W--P-----	
HP03494	43	ELVHAGWEKCWSRRENRPYYFNRFTNQSLWEMPVLGQHD	
Npw38	46	EGLPPSWYKVPDPSCGLPYYWNADTDLVSWLSPHDPNSV	BAA76400
Yap_Human	171	VPLPAGWEMAKTSS.GQRYFLNHIDQTTTWQDPRKAMLS	P46937
Yap_Chick-1	169	VPLPAGWEMAKTSS.GQRYFLNHIDQTTTWQDPRKAMLS	P46936
Yap_Mouse-1	156	VPLPAGWEMAKTSS.GQRYFLNHIDQTTTWQDPRKAMLS	P46938
Ned4_Mouse-1	40	SPLPPGWEEKQDVL.GRTYYVNHESTRRTQWKRPSDDDL	P46935
Ned4_Human-1	218	SPLPPGWEEKQDIL.GRTYYVNHESTRRTQWKRPTQDNL	P46934
Ned4_Mouse-2	196	SGLPPGWEEKQDDR.GRSYYVDHNSKTTTWSKPTMQDDP	P46935
Ned4_Human-2	375	SGLPPGWEEKQDER.GRSYYVDHNSRTTTWTKPTVQATV	P46934
Dmd_Human	3055	TSVQGPWERAISP.N.KVPYYINHEITQTTTCWDHPKMTELY	P11532
Dmd_Mouse	3048	TSVQGPWERAISP.N.KVPYYINHEITQTTTCWDHPKMTELY	P11531
FE65_Rat	42	SDLPAGWMRVQDTS.GTYYNHI.PTGTTQWEPPGRASPS	P46933
Msb1/Human	249	IVLPPNWKTDARDE.GKIYYHVTITRQTQWDFPTWESPG	
IQGA_Human	679	GDNSKWKHWVKG.GYHHNLETQEGGWDEPPNFVQN	P46940
FBP11-1_Mouse	1	.....WTEHKSPD.GRTYYYNFETKQSTWEKPDDLKTP	U40747
FBP11-2_Mouse	36	LI.SKCPWKTYKSDS.GKPYYSQTKESRWAKP.....	U40747

【0024】

(2) ノーザンブロット

ヒト各組織ポリ(A) RNAがブロットしてあるMulti tissue Northern Blot (

Clontech社製) を mRNA ソースとして用いた。プローブとして、完全長HP03494 cDNAのEcoRI-NotI断片を、ランダムプライマーラベリングキット(Pharmacia社製)により放射能ラベルして用いた。ノーザンブロットハイブリダイゼーションの条件はすべて、キットに付属のプロトコールに従った。心臓、脳、胎盤、肺、肝臓、骨格筋、腎臓、すい臓、脾臓、胸腺、前立腺、睾丸、卵巣、小腸、大腸、末梢血すべてに約3kbのハイブリダイゼーションバンドが得られ、この蛋白質はハウスキープिंगなものであることが示唆された。

### (3) インビトロ翻訳による蛋白質合成

この発明の cDNA を有するプラスミドベクターを用いて、T<sub>N</sub>Tウサギ網状赤血球溶解物キット(プロメガ社製)によるインビトロ転写/翻訳を行なった。この際 [<sup>35</sup>S] メチオニンを添加し、発現産物をラジオアイソトープでラベルした。いずれの反応もキットに付属のプロトコールに従って行なった。プラスミド 2 μg を、T<sub>N</sub>Tウサギ網状赤血球溶解物 12.5 μl、緩衝液(キットに付属) 0.5 μl、アミノ酸混合液(メチオニンを含まない) 2 μl、[<sup>35</sup>S] メチオニン(アマーシャム社) 2 μl (0.35 MBq/μl)、T7 RNAポリメラーゼ 0.5 μl、RNasin 20U を含む総量 25 μl の反応液中で 30℃ で 90 分間反応させた。反応液 3 μl に SDS サンプリングバッファー (125 mM トリス塩酸緩衝液、pH 6.8、120 mM 2-メルカプトエタノール、2% SDS 溶液、0.025% ブロモフェノールブルー、20% グリセロール) 2 μl を加え、95℃ 3 分間加熱処理した後、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけた。オートラジオグラフィーを行ない、翻訳産物の分子量を求めた。その結果、このクローンは、ORF から予想される分子量 80,618 とほぼ同じ 80 kDa の翻訳産物を生成した。

### (4) 大腸菌による GST 融合蛋白質の発現

EcoRI 認識部位を付加した翻訳開始コドンから始まる 26 mer のセンスプライマー(配列番号 4) と SalI 認識部位を付加した停止コドンまでを含む 26 mer のアンチセンスプライマー(配列番号 5) を用い、pHP03494 を鋳型として PCR により翻訳領域を増幅した。PCR 産物を EcoRI で消化し、pGEX-5X-1 (Pharmacia 社製) の EcoRI 部位に挿入した。塩基配列を確認した後、宿主大腸菌 BL21 の形質転換を

行った。LB 培地中で 37℃ で 5 時間培養し、IPTG を最終濃度が 0.4 mM になるように

加え、さらに37℃で2.5時間培養した。菌体を遠心により分離し、溶解溶液 (50 mM Tris-HCl (pH7.5) , 1mM EDTA-1% Triton X-100 , 0.2% SDS, 0.2 mM PMSF ) に溶かし、一度-80℃で凍結させ融解させた後、超音波破碎を行った。1000 x g で30分遠心し、上清にグルタチオンセファロース4Bを加え、4℃で1時間インキュベートした。ビーズを十分洗浄した後、溶出溶液 (10 mM Tris-50 mM グルタチオン) で融合蛋白質を溶出した。その結果、分子量約110 kDaのGST-HP03494融合蛋白質を得た。

#### (5) 抗体作製

上記の融合蛋白質を抗原として家兔に常法により免疫を行い抗血清を得た。抗血清はまず、40%飽和硫酸沈殿画分をGSTアフィニティーカラムによりGST抗体を除いた。素通り画分をさらにGST-HP03494の抗原カラムにより精製した。

#### (6) ウェスタンブロット

ヒトフィブロサルコーマ細胞株HT-1080の溶解物をSDS-PAGEにより分離し、PVD F膜ブロットした後、5%スキムミルクを含む0.05% Tween20-PBS (TPBS) で1時間室温でブロッキングし、抗体をTPBSで10000倍希釈したものと1時間インキュベートした。TPBSで3回洗浄し、さらにTPBSで10000 倍希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ウサギIgGと1時間インキュベートした。TPBSで4回洗浄し、ECL試薬 (Amersham 社製) により発光させて検出したところ、分子量80kDaのシグナルが得られた。この分子量はウサギ無細胞翻訳系による本蛋白質のインビトロ翻訳産物の分子量と一致していた。

#### (7) G F P 融合蛋白質の発現

EcoRI認識部位を付加した翻訳開始コドンから始まる26 merのセンスプライマー (配列番号4) とSal I認識部位を付加した停止コドンまでを含む26 merのアンチセンスプライマー (配列番号5) を用い、pHP03494を鋳型としてPCRにより翻訳領域を増幅した。PCR産物を EcoRI、Sal Iで消化し、G F P 融合蛋白質発現用ベクターpEGFP-C2 (Cl ntech社製) のEcoRI部位に挿入した。塩基配列を確認した後、得られたpEGFP-C2-HP03494をリポフェクション法によりHeLa細胞にトランスフェクトした。蛍光顕微鏡により観察したところpEGFP-C2をトランスフェクトした細胞では、細胞全体に蛍光が見られるのに対し、pEGFP-C2-HP03494では核

のみに蛍光が見られた。この結果からHP03494は核に存在する蛋白質であることが示された。

#### (8) RNAポリメラーゼII C末端ドメイン(CTD)との結合

BamHI認識部位を付加した翻訳開始コドン から始まる33 merのセンスプライマー（配列番号6）とEcoRI認識部位を付加した停止コドンまでを含む33 merのアンチセンスプライマー（配列番号7）を用い、pHP03494を鋳型としてPCRによりWWドメインをコードする翻訳領域を増幅した。PCR産物を BamHI、EcoRIで消化し、pGEX-5X-1(Pharmacia社製)のBamHI-EcoRI部位に挿入した。これを（4）と同様にして大腸菌内で発現させ、GSTとHP03494のWWドメインの融合蛋白質GST-HP03494WWを得、これをSDS-PAGEで分離した後、PVDF膜に転写し、<sup>32</sup>PラベルしたGST-CTDまたは、核抽出物によりリン酸化した<sup>32</sup>P-GST-pCTD（リン酸化体）(Hirose, Y and Manley, J. L. (1998) Nature, 395, 93-96)とインキュベートし、ファウエスタン法(Kaelin, Jr. et al., (1992) Cell, 70, 351-364)により検出した。HP03494のWWドメインはリン酸化されたCTDとより強く結合することが示された。このことから、この発明の蛋白質は転写調節に関与していることが示唆された。

【0025】

#### 【発明の効果】

この出願は、ヒト細胞の核に存在する新規蛋白質、この蛋白質をコードするDNA、この蛋白質をコードするヒトcDNA、およびこのヒト核蛋白質に対する抗体を提供する。この発明の蛋白質および抗体は、癌などの病態の診断および治療などに有用である。このDNAを用いることにより、この蛋白質を大量に発現することができる。この蛋白質と結合する低分子化合物をスクリーニングすることによる、新しい型の抗腫瘍剤等の医薬を探索することができる。

【0026】

#### 【配列表】

#### SEQUENCE LISTING

<110> Japan Science and Technology Corporation

<120> WWドメインを有するヒト核蛋白質とそれをコードするcDNA

<130> NP99457-YS

<140>

<141>

<160> 7

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 704

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Asn Glu Asn His Gly Ser Pro Arg Glu Glu Ala Ser Leu Leu

1 5 10 15

Ser His Ser Pro Gly Thr Ser Asn Gln Ser Gln Pro Cys Ser Pro Lys

20 25 30

Pro Ile Arg Leu Val Gln Asp Leu Pro Glu Glu Leu Val His Ala Gly

35 40 45

Trp Glu Lys Cys Trp Ser Arg Arg Glu Asn Arg Pro Tyr Tyr Phe Asn

50 55 60

Arg Phe Thr Asn Gln Ser Leu Trp Glu Met Pro Val Leu Gly Gln His

65 70 75 80

Asp Val Ile Ser Asp Pro Leu Gly Leu Asn Ala Thr Pro Leu Pro Gln

85 90 95

Asp Ser Ser Leu Val Glu Thr Pro Pro Ala Glu Asn Lys Pro Arg Lys

100 105 110

Arg Gln Leu Ser Glu Glu Gln Pro Ser Gly Asn Gly Val Lys Lys Pro

115 120 125

Lys Ile Glu Ile Pro Val Thr Pro Thr Gly Gln Ser Val Pro Ser Ser

130 135 140

~~Pro Ser Ile Pro Gly Thr Pro Thr Leu Lys Met Trp Gly Thr Ser Pro~~

特平 1 1 - 3 3 2 5 7 2

145	150	155	160
Glu Asp Lys Gln Gln Ala Ala Leu Leu Arg Pro Thr Glu Val Tyr Trp			
165	170	175	
Asp Leu Asp Ile Gln Thr Asn Ala Val Ile Lys His Arg Gly Pro Ser			
180	185	190	
Glu Val Leu Pro Pro His Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Ser Gln Leu			
195	200	205	
Ile Leu Lys Leu Arg Gln His Tyr Arg Glu Leu Cys Gln Gln Arg Glu			
210	215	220	
Gly Ile Glu Pro Pro Arg Glu Ser Phe Asn Arg Trp Met Leu Glu Arg			
225	230	235	240
Lys Val Val Asp Lys Gly Ser Asp Pro Leu Leu Pro Ser Asn Cys Glu			
245	250	255	
Pro Val Val Ser Pro Ser Met Phe Arg Glu Ile Met Asn Asp Ile Pro			
260	265	270	
Ile Arg Leu Ser Arg Ile Lys Phe Arg Glu Glu Ala Lys Arg Leu Leu			
275	280	285	
Phe Lys Tyr Ala Glu Ala Ala Arg Arg Leu Ile Glu Ser Arg Ser Ala			
290	295	300	
Ser Pro Asp Ser Arg Lys Val Val Lys Trp Asn Val Glu Asp Thr Phe			
305	310	315	320
Ser Trp Leu Arg Lys Asp His Ser Ala Ser Lys Glu Asp Tyr Met Asp			
325	330	335	
Arg Leu Glu His Leu Arg Arg Gln Cys Gly Pro His Val Ser Ala Ala			
340	345	350	
Ala Lys Asp Ser Val Glu Gly Ile Cys Ser Lys Ile Tyr His Ile Ser			
355	360	365	
Leu Glu Tyr Val Lys Arg Ile Arg Glu Lys His Leu Ala Ile Leu Lys			
370	375	380	



Glu Asn Asn Ile Ser Glu Glu Val Glu Ala Pro Glu Val Glu Pro Arg  
 385 390 395 400  
 Leu Val Tyr Cys Tyr Pro Val Arg Leu Ala Val Ser Ala Pro Pro Met  
 405 410 415  
 Pro Ser Val Glu Met His Met Glu Asn Asn Val Val Cys Ile Arg Tyr  
 420 425 430  
 Lys Gly Glu Met Val Lys Val Ser Arg Asn Tyr Phe Ser Lys Leu Trp  
 435 440 445  
 Leu Leu Tyr Arg Tyr Ser Cys Ile Asp Asp Ser Ala Phe Glu Arg Phe  
 450 455 460  
 Leu Pro Arg Val Trp Cys Leu Leu Arg Arg Tyr Gln Met Met Phe Gly  
 465 470 475 480  
 Val Gly Leu Tyr Glu Gly Thr Gly Leu Gln Gly Ser Leu Pro Val His  
 485 490 495  
 Val Phe Glu Ala Leu His Arg Leu Phe Gly Val Ser Phe Glu Cys Phe  
 500 505 510  
 Ala Ser Pro Leu Asn Cys Tyr Phe Arg Gln Tyr Cys Ser Ala Phe Pro  
 515 520 525  
 Asp Thr Asp Gly Tyr Phe Gly Ser Arg Gly Pro Cys Leu Asp Phe Ala  
 530 535 540  
 Pro Leu Ser Gly Ser Phe Glu Ala Asn Pro Pro Phe Cys Glu Glu Leu  
 545 550 555 560  
 Met Asp Ala Met Val Ser His Phe Glu Arg Leu Leu Glu Ser Ser Pro  
 565 570 575  
 Glu Pro Leu Ser Phe Ile Val Phe Ile Pro Glu Trp Arg Glu Pro Pro  
 580 585 590  
 Thr Pro Ala Leu Thr Arg Met Glu Gln Ser Arg Phe Lys Arg His Gln  
 595 600 605

Leu Ile Leu Pro Ala Phe Glu His Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Gln His

610	615	620
Ile Cys Lys Lys Glu Glu Met His Tyr Lys Ala Val His Asn Thr Ala		
625	630	635
Val Leu Phe Leu Gln Asn Asp Pro Gly Phe Ala Lys Trp Ala Pro Thr		640
	645	650
Pro Glu Arg Leu Gln Glu Leu Ser Ala Ala Tyr Arg Gln Ser Gly Arg		655
	660	665
Ser His Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ala Lys Asp		670
	675	680
Arg Asp Ser Gly Arg Glu Gln Gly Pro Ser Arg Glu Pro His Pro Thr		685
	690	700

<210> 2

<211> 2112

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

atggccaatg agaatcacgg cagcccccgaggaggaagcgt ccttgctgag tcactcccca 60  
 ggtacctcca atcagagcca gccctgttct ccaaagccaa tccgcctggt tcaggacctc 120  
 ccagaggagc tgggtgatgc aggctgggag aagtgtgga gccggaggga gaatcgtccc 180  
 tactacttca accgattcac caaccagtcc ctgtgggaga tgcccgtgct ggggcagcac 240  
 gatgtgattt cggacccttt ggggctgaat gcgacccac tgccccaaga ctcaagcttg 300  
 gtggaaactc ccccggctga gaacaagccc agaaagcggc agctctcgga agagcagcca 360  
 agcggcaatg gtgtgaagaa gcccaagatt gaaatcccag tgacaccac aggccagtgc 420  
 gtgcccagct cccccagtat ccaggaacc ccaacgtga agatgtgggg tacgtcccct 480  
 gaagataaac agcaggcagc tctcctacga cccactgagg tctactggga cctggacatc 540  
 cagaccaatg ctgtcatcaa gcaccggggg ccttcagagg tgctgcccc gcaccccgaa 600  
 gtggaactgc tccgtctca gtcctcctg aagcttcggc agcactatcg ggagctgtgc 660

~~cagcagcag aggcattga gccaccagg gattcttca accgagat gctgagcgc 720~~

aaggtagtag acaaaggatc tgacccctg ttgccagca actgtgaacc agtcgtgtca 780

ccttccatgt ttcgtgaaat catgaacgac attcctatca ggttatcccg aatcaagttc 840  
 cgggaggaag ccaagcgcct gctcttttaa tatgcggagg ccgccaggcg gctcatcgag 900  
 tccaggagt catccctga cagttaggaag gtggtcaa at ggaatgtgga agacaccttt 960  
 agctggcttc ggaaggacca ctacgcctcc aaggaggact acatggatcg cctggagcat 1020  
 ctgcggaggc agtgtggccc ccacgtctcg gccgcagcca aggactccgt ggaaggcatc 1080  
 tgcagtaaga tctaccacat ctccctggag tacgtcaa ac ggatccgaga gaagcacctt 1140  
 gccatcctca aggaaaacaa catctcagag gaggtggagg cccctgaggt ggagccccgc 1200  
 ctagtgtact gctaccacgt ccggctggct gtgtctgcac cgcccatgcc cagcgtggag 1260  
 atgcacatgg agaacaacgt ggtctgcac cggtataagg gagagatggt caaggtcagc 1320  
 cgcaactact tcagcaagct gtggctcctt taccgctaca gctgcattga tgactctgcc 1380  
 tttagagagt tctgccccg ggtctggtgt ctctctcgac ggtaccagat gatgttcggc 1440  
 gtgggcctct acgaggggac tggcctgcag ggatcgctgc ctgtgcatgt ctttagaggc 1500  
 ctccaccgac tctttggcgt cagcttcgag tgcttcgcct caccctcaa ctgctacttc 1560  
 cgccagtact gttctgcctt ccccgacaca gacggctact ttggctcccg cgggccctgc 1620  
 ctagactttg ctccactgag tggttcattt gaggccaacc ctccctctg cgaggagctc 1680  
 atggatgcca tggctcttca ctttagagaga ctgcttgaga gctcaccgga gccctgtcc 1740  
 ttcatcgtgt tcatccctga gtggcgggaa cccccaacac cagcgtcac ccgcatggag 1800  
 cagagccgt tcaaacgcca ccagttgatc ctgcctgcct ttgagcatga gtaccgcagt 1860  
 ggctcccagc acatctgcaa gaaggaggaa atgcactaca aggccgtcca caacacggct 1920  
 gtgctcttcc tacagaacga ccttggtttt gccaaagtgg cgccgacgcc tgaacggctg 1980  
 caggagctga gtgctgccta ccggcagtca ggccgcagcc acagctctgg ttcttctca 2040  
 tcgtcctcct cggaggccaa ggaccgggac tcgggccgtg agcagggtcc tagccgcgag 2100  
 cctcacccca ct 2112

<210> 3

<211> 2669

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<222> (292)..(2406)

<400> 3

acacaagatg gcggcagcgg cgctggggag ggcgaggcgg aggcggcaaa acgggcggtc 60  
gagcagaacg ttagcccg tccctccag tccgtccg gcagctgctg atgcaaggaa 120  
tccctgggc tccgtccac tccactgctg accagcccat tcgctgtgc tgagtcttcc 180  
tgcaggcctt tcttgctc tgtgggaccc tgtgggggtc catccggctg gagaagaaaa 240  
gcctctcatg ctaacgttgc agaccccgaga gggctctgtg tgggtgtgga g atg gcc 297

Met Ala

1

aat gag aat cac ggc agc ccc cgg gag gaa gcg tcc ctg ctg agt cac 345

Asn Glu Asn His Gly Ser Pro Arg Glu Glu Ala Ser Leu Leu Ser His

5

10

15

tcc cca ggt acc tcc aat cag agc cag ccc tgt tct cca aag cca atc 393

Ser Pro Gly Thr Ser Asn Gln Ser Gln Pro Cys Ser Pro Lys Pro Ile

20

25

30

cgc ctg gtt cag gac ctc cca gag gag ctg gtg cat gca ggc tgg gag 441

Arg Leu Val Gln Asp Leu Pro Glu Glu Leu Val His Ala Gly Trp Glu

35

40

45

50

aag tgc tgg agc cgg agg gag aat cgt ccc tac tac ttc aac cga ttc 489

Lys Cys Trp Ser Arg Arg Glu Asn Arg Pro Tyr Tyr Phe Asn Arg Phe

55

60

65

acc aac cag tcc ctg tgg gag atg ccc gtg ctg ggg cag cac gat gtg 537

Thr Asn Gln Ser Leu Trp Glu Met Pro Val Leu Gly Gln His Asp Val

70

75

80

att tcg gac cct ttg ggg ctg aat gcg acc cca ctg ccc caa gac tca 585

Ile Ser Asp Pro Leu Gly Leu Asn Ala Thr Pro Leu Pro Gln Asp Ser

85

90

95

~~agg ttg gtc gaa act ccc ccg gct gag aac aag ccc aga aag cgg cag 622~~

Ser Leu Val Glu Thr Pro Pro Ala Glu Asn Lys Pr Arg Lys Arg Gln

100	105	110	
ctc tcg gaa gag cag cca agc ggc aat ggt gtg aag aag ccc aag att			681
Leu Ser Glu Glu Gln Pro Ser Gly Asn Gly Val Lys Lys Pro Lys Ile			
115	120	125	130
gaa atc cca gtg aca ccc aca ggc cag tcg gtg ccc agc tcc ccc agt			729
Glu Ile Pro Val Thr Pro Thr Gly Gln Ser Val Pro Ser Ser Pro Ser			
135	140	145	
atc cca gga acc cca acg ctg aag atg tgg ggt acg tcc cct gaa gat			777
Ile Pro Gly Thr Pro Thr Leu Lys Met Trp Gly Thr Ser Pro Glu Asp			
150	155	160	
aaa cag cag gca gct ctc cta cga ccc act gag gtc tac tgg gac ctg			825
Lys Gln Gln Ala Ala Leu Leu Arg Pro Thr Glu Val Tyr Trp Asp Leu			
165	170	175	
gac atc cag acc aat gct gtc atc aag cac cgg ggg cct tca gag gtg			873
Asp Ile Gln Thr Asn Ala Val Ile Lys His Arg Gly Pro Ser Glu Val			
180	185	190	
ctg ccc ccg cat ccc gaa gtg gaa ctg ctc cgc tct cag ctc atc ctg			921
Leu Pro Pro His Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Ser Gln Leu Ile Leu			
195	200	205	210
aag ctt cgg cag cac tat cgg gag ctg tgc cag cag cga gag ggc att			969
Lys Leu Arg Gln His Tyr Arg Glu Leu Cys Gln Gln Arg Glu Gly Ile			
215	220	225	
gag cct cca cgg gag tct ttc aac cgc tgg atg ctg gag cgc aag gtg			1017
Glu Pro Pro Arg Glu Ser Phe Asn Arg Trp Met Leu Glu Arg Lys Val			
230	235	240	
gta gac aaa gga tct gac ccc ctg ttg ccc agc aac tgt gaa cca gtc			1065
Val Asp Lys Gly Ser Asp Pro Leu Leu Pro Ser Asn Cys Glu Pro Val			
245	250	255	
gtg tca cct tcc atg ttt cgt gaa atc atg aac gac att cct atc agg			1113

Val Ser Pro Ser Met Phe Arg Glu Ile Met Asn Asp Ile Pro Ile Arg	
260	265
270	
tta tcc cga atc aag ttc cgg gag gaa gcc aag cgc ctg ctc ttt aaa	1161
Leu Ser Arg Ile Lys Phe Arg Glu Glu Ala Lys Arg Leu Leu Phe Lys	
275	280
285	290
tat gcg gag gcc gcc agg cgg ctc atc gag tcc agg agt gca tcc cct	1209
Tyr Ala Glu Ala Ala Arg Arg Leu Ile Glu Ser Arg Ser Ala Ser Pro	
295	300
305	
gac agt agg aag gtg gtc aaa tgg aat gtg gaa gac acc ttt agc tgg	1257
Asp Ser Arg Lys Val Val Lys Trp Asn Val Glu Asp Thr Phe Ser Trp	
310	315
320	
ctt cgg aag gac cac tca gcc tcc aag gag gac tac atg gat cgc ctg	1305
Leu Arg Lys Asp His Ser Ala Ser Lys Glu Asp Tyr Met Asp Arg Leu	
325	330
335	
gag cat ctg cgg agg cag tgt ggc ccc cac gtc tcg gcc gca gcc aag	1353
Glu His Leu Arg Arg Gln Cys Gly Pro His Val Ser Ala Ala Ala Lys	
340	345
350	
gac tcc gtg gaa ggc atc tgc agt aag atc tac cac atc tcc ctg gag	1401
Asp Ser Val Glu Gly Ile Cys Ser Lys Ile Tyr His Ile Ser Leu Glu	
355	360
365	370
tac gtc aaa cgg atc cga gag aag cac ctt gcc atc ctc aag gaa aac	1449
Tyr Val Lys Arg Ile Arg Glu Lys His Leu Ala Ile Leu Lys Glu Asn	
375	380
385	
aac atc tca gag gag gtg gag gcc cct gag gtg gag ccc cgc cta gtg	1497
Asn Ile Ser Glu Glu Val Glu Ala Pro Glu Val Glu Pro Arg Leu Val	
390	395
400	
tac tgc tac cca gtc cgg ctg gct gtg tct gca ccg ccc atg ccc agc	1545

~~Tyr Gys Tyr Pro Val Arg Leu Ala Val Ser Ala Pro Pro Met Pro Ser~~

405

415

gtg gag atg cac atg gag aac aac gtg gtc tgc atc cgg tat aag gga	1593
Val Glu Met His Met Glu Asn Asn Val Val Cys Ile Arg Tyr Lys Gly	
420 425 430	
gag atg gtc aag gtc agc cgc aac tac ttc agc aag ctg tgg ctc ctt	1641
Glu Met Val Lys Val Ser Arg Asn Tyr Phe Ser Lys Leu Trp Leu Leu	
435 440 445 450	
tac cgc tac agc tgc att gat gac tct gcc ttt gag agg ttc ctg ccc	1689
Tyr Arg Tyr Ser Cys Ile Asp Asp Ser Ala Phe Glu Arg Phe Leu Pro	
455 460 465	
cgg gtc tgg tgt ctt ctc cga cgg tac cag atg atg ttc ggc gtg ggc	1737
Arg Val Trp Cys Leu Leu Arg Arg Tyr Gln Met Met Phe Gly Val Gly	
470 475 480	
ctc tac gag ggg act ggc ctg cag gga tcg ctg cct gtg cat gtc ttt	1785
Leu Tyr Glu Gly Thr Gly Leu Gln Gly Ser Leu Pro Val His Val Phe	
485 490 495	
gag gcc ctc cac cga ctc ttt ggc gtc agc ttc gag tgc ttc gcc tca	1833
Glu Ala Leu His Arg Leu Phe Gly Val Ser Phe Glu Cys Phe Ala Ser	
500 505 510	
ccc ctc aac tgc tac ttc cgc cag tac tgt tct gcc ttc ccc gac aca	1881
Pro Leu Asn Cys Tyr Phe Arg Gln Tyr Cys Ser Ala Phe Pro Asp Thr	
515 520 525 530	
gac ggc tac ttt ggc tcc cgc ggg ccc tgc cta gac ttt gct cca ctg	1929
Asp Gly Tyr Phe Gly Ser Arg Gly Pro Cys Leu Asp Phe Ala Pro Leu	
535 540 545	
agt ggt tca ttt gag gcc aac cct ccc ttc tgc gag gag ctc atg gat	1977
Ser Gly Ser Phe Glu Ala Asn Pro Pr Phe Cys Glu Glu Leu Met Asp	
550 555 560	
gcc atg gtc tct cac ttt gag aga ctg ctt gag agc tca ccg gag ccc	2025
Ala Met Val Ser His Phe Glu Arg Leu Leu Glu Ser Ser Pro Glu Pro	

565	570	575	
ctg tcc ttc atc gtg ttc atc cct gag tgg cgg gaa ccc cca aca cca			2073
Leu Ser Phe Ile Val Phe Ile Pro Glu Trp Arg Glu Pro Pro Thr Pro			
580	585	590	
gcg ctc acc cgc atg gag cag agc cgc ttc aaa cgc cac cag ttg atc			2121
Ala Leu Thr Arg Met Glu Gln Ser Arg Phe Lys Arg His Gln Leu Ile			
595	600	605	610
ctg cct gcc ttt gag cat gag tac cgc agt ggc tcc cag cac atc tgc			2169
Leu Pro Ala Phe Glu His Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Gln His Ile Cys			
615	620	625	
aag aag gag gaa atg cac tac aag gcc gtc cac aac acg gct gtg ctc			2217
Lys Lys Glu Glu Met His Tyr Lys Ala Val His Asn Thr Ala Val Leu			
630	635	640	
ttc cta cag aac gac cct ggc ttt gcc aag tgg gcg ccg acg cct gaa			2265
Phe Leu Gln Asn Asp Pro Gly Phe Ala Lys Trp Ala Pro Thr Pro Glu			
645	650	655	
cgg ctg cag gag ctg agt gct gcc tac cgg cag tca ggc cgc agc cac			2313
Arg Leu Gln Glu Leu Ser Ala Ala Tyr Arg Gln Ser Gly Arg Ser His			
660	665	670	
agc tct ggt tct tcc tca tgc tcc tcc tgc gag gcc aag gac cgg gac			2361
Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ala Lys Asp Arg Asp			
675	680	685	690
tcg ggc cgt gag cag ggt cct agc cgc gag cct cac ccc act taa			2406
Ser Gly Arg Glu Gln Gly Pro Ser Arg Glu Pro His Pro Thr			
695	700	705	
catatcctgc ggggaggagg agccccaggg gtgctagtct ggactgctgg gactcgggcc			2466
cctggggcct cagagggacc ccggctgcc aagacatag aagattatgg ttctgccagg			2526
<del>gtccccctcc ctgcctgtcc ccaagtcttc acctcaaaact cccctcaagt cccatgtata</del>			<del>2586</del>
taggtcctga tgccttccca accccgcccc tcaccctgtt gccacctgtt ttcatttgta			2646



aaaggaaata cagaaacccc ccc

2669

<210> 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<213> Synthesized oligonucleotide

<400> 4

ccgaattcat ggccaatgag aatcac

26

<210> 5

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<213> Synthesized oligonucleotide

<400> 5

ccgtcgactt aagtggggtg aggctc

26

<210> 6

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<213> Synthesized oligonucleotide

<400> 6

cgaggatccg ttcaggacct cccagaggacg cta

33

<210> 7

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<213> Synthesized oligonucleotide

<400> 7

cgagaattcc gaaatcacat cgtgctgccc cag

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 WWドメインを有するヒト新規核蛋白質およびそれをコードするヒト cDNA を提供する。

【解決手段】 配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を含むヒト核蛋白質と、このヒト核蛋白質をコードする DNA、例えば配列番号 2 で表される塩基配列を含む cDNA、および上記のヒト核蛋白質に対する抗体。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[396020800]

1. 変更年月日 1998年 2月24日

[変更理由] 名称変更

住 所 埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名 科学技術振興事業団